



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 292 472  
A1

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: 88890127.9

⑮ Int. Cl.4: A 61 J 1/00

⑰ Anmeldetag: 19.05.88

⑲ Priorität: 21.05.87 AT 1304/87

⑳ Anmelder: IMMUNO Aktiengesellschaft für  
chemisch-medizinische Produkte  
Industriestrasse 72  
A-1220 Wien (AT)

㉑ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
23.11.88 Patentblatt 88/47

㉒ Erfinder: Redl, Heinz, Dr.  
Windmühlgasse 7  
A-1060 Wien (AT)

㉓ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE

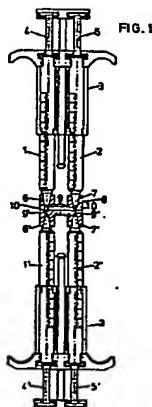
㉔ Habison, Georg, Dr.  
Taubstummengasse 15/12  
A-1040 Wien (AT)

㉕ Vertreter: Wolfram, Gustav, Dipl.-Ing.  
Schwindgasse 7 P.O. Box 205  
A-1041 Wien (AT)

㉖ Set zur Bereitstellung und Applikation eines Gewebeklebstoffes.

㉗ Ein Set zur Bereitstellung und Applikation eines Gewebeklebstoffes auf Basis von menschlichen oder tierischen Proteinen zum Verbinden von Gewebe- oder Organtellen, der durch Zusammenbringen von Lösungen der Proteine und blutgerinnungsfördernder Gerinnungsfaktoren gebildet wird, weist eine Mehrzahl von Konusen (6, 6'; 7, 7') endigenden Spritzenköpfen (1, 1', 2, 2') auf.

Um bei der Bereitstellung des Gewebeklebstoffes die Auflösungsdauer zu verkürzen, ohne eine Schaumbildung in Kauf nehmen zu müssen, und eine unmittelbare Applikation der Gewebeklebstofflösung zu ermöglichen, sind jeweils vier Spritzenköpfe (1, 1', 2, 2') paarweise zu einer Einheit vereinigt und ist in jedem Paar jeweils in einem Spritzenkörper (1 bzw. 2) ein Lyophilisat des Proteins und in dem anderen Spritzenkörper (1' bzw. 2') die notwendige Lösungsfüssigkeit eingebracht, wobei die einen Förderkanal (9, 9') aufweisenden Konusen (6, 6', 7, 7') jedes Paares miteinander verbunden und die Inhalte der Spritzenköpfe (1, 1', 2, 2') jedes Paares über die Förderkanäle (9, 9') austauschbar, förderbar und mischbar sind. Die Spritzenköpfe (1, 1', 2, 2') sind nach Auflösung des Lyophilisates trennbar, wobei eine Applikationsvorrichtung (11) auf die Konusen (6, 6', 7, 7') der entsprechenden Spritzenköpfe (1, 1', 2, 2') aufsetzbar ist.



EP 0 292 472 A1

**Beschreibung****Set zur Bereitstellung und Applikation eines Gewebeklebstoffes**

Die Erfindung betrifft ein Set zur Bereitstellung und Applikation eines Gewebeklebstoffes auf Basis von menschlichen oder tierischen Proteinen zum nahtlosen bzw. nahtunterstützenden Verbinden von menschlichen oder tierischen Gewebe- oder Organ- teilen, zur Wundversiegelung, Blutstillung u.dgl., welcher Gewebeklebstoff durch Zusammenbringen von Lösungen der Proteine und blutgerinnungsför- dernder Gerinnungsfaktoren *in situ* gebildet wird, mit einer Mehrzahl von in jeweils einer durchgehende Bohrung aufweisenden Konusen endigenden Spritzenkörpern, vorteilhaft genormten Einwegspritzen- körpern aus Kunststoffmaterial, und gegebenenfalls einer Halteeinrichtung für die Spritzenkörper.

Vorrichtungen dieser Art werden in der AT-B-366 916 und AT-B-379 311 beschrieben. Als Komponenten können einerseits eine Faktor XIII und Fibrinogen enthaltende Proteinlösung (Gewebe- klebstoff) und andererseits eine Thrombin enthaltende Lösung verwendet werden. Diese Komponenten werden in einem die Konusse der Spritzenkörper verbindenden Sammelkopf mit aufgesetzter Misch- kanüle vermischt und auf die zu behandelnde bzw. zu schützende Wundstelle aufgebracht.

Bei Durchführung von Gewebeklebungen bzw. -behandlungen werden üblicherweise die Proteinlösung und die Thrombinlösung durch Auflösen von Lyophilisaten erhalten. Dabei kann sich insbesondere bei einem chirurgischen Notfall die Schwierigkeit ergeben, daß die Bereitstellung der Proteinlösung infolge der schweren Löslichkeit dieser Komponente eine unerwünscht lange Zeit in Anspruch nimmt. Es ist zwar möglich, die Auflösungsdauer der Proteinkomponente durch Verwendung einer größeren Menge von Lösungsmittel zu verkürzen, jedoch wird bei der Mischung der Proteinlösung mit der Thrombinlösung auch die clottierende Mischung so stark verdünnt, daß eine signifikante Verringerung der Reißfestigkeit der Klebung als Folge auftritt.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß beim Auflösen unter Luftzutritt eine Schaumbildung eintritt, welche die Applikation erheblich verzögert und sogar einen teilweisen Abbau der Proteine zu Folge haben kann.

Die Erfindung bezweckt die Vermeidung dieser Schwierigkeit und stellt sich die Aufgabe, ein Set zur Bereitstellung und Applikation eines Gewebeklebstoffes zur Verfügung zu stellen, bei welchem bei der Bereitstellung der Gewebeklebstofflösung aus einem Lyophilisat die Auflösungsdauer verkürzt wird, ohne eine Schaumbildung in Kauf nehmen zu müssen; und welches eine unmittelbare Applikation der Gewebeklebstofflösung möglich macht.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Bereitstellungs- und Applikationsset gelöst, welches dadurch gekennzeichnet ist,

a) daß jeweils vier Spritzenkörper paarweise zu einer Einheit vereinigt sind, wobei in einem Spritzenkörper des ersten Paars ein Lyophilisat des Proteins und in dem anderen Spritzenkörper des ersten Paars die notwendige

Flüssigkeit zum Auflösen des Protein-Lyophilisates eingebracht sind; und in einem Spritzenkörper des zweiten Paars ein Lyophilisat eines proteolytischen Enzyms und in dem anderen Spritzenkörper des zweiten Paars die notwendige Flüssigkeit zum Auflösen des proteolytischen Enzyms eingebracht sind,

5 b) daß entweder die einen Förderkanal aufweisenden Konusen jedes Paars der Spritzenkörper integral miteinander verbunden sind, wobei in den verbundenen Förderkanälen ein temporärer Verschluß, insbesondere eine Membran, vorgesehen ist oder die einen Förderkanal aufweisenden Konusse jedes Paars durch ein Kupplungsstück miteinander verbunden sind,

10 c) die Inhalte jedes Paars der Spritzenkörper durch Druckanwendung über die Förderkanäle zwecks Auflösung der Lyophilisate austauschbar, förderbar und mischbar sind und

15 d) daß die Spritzenkörper jedes Paars vom Kupplungsstück trennbar sind und

20 e) auf die Konusse der jeweils eine Lösung enthaltenden Spritzenkörper in bekannter Weise eine Applikationsvorrichtung, insbesondere ein Aufsteckkopf mit einer Mischkanüle, auf- setzbar ist.

25 Im erfindungsgemäßen Set können die Spritzen- körper jedes Paars einander gegenüberliegend oder nebeneinander angeordnet sein.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform sind in den die Lyophilisate enthaltenden Spritzenkörpern Entlüftungsöffnungen vorgesehen.

30 Bei Verwendung eines Kupplungsstückes weist dieses zweckmäßig eine Entlüftungsseinrichtung auf, die vorzugsweise als Dreiweghahn ausgebildet ist.

35 Vorteilhaft stehen die die Lyophilisate enthalten- den Spritzenkörper unter Ausschluß von Luft, zweckmäßig unter einer Gasatmosphäre, die von der entstehenden Lösung absorbierbar ist, vorzugsweise  $\text{CO}_2$ .

40 Nach einer anderen Ausführungsform der Erfin- dung können die Spritzenkörper als aus Kunststoff gefertigte komprimierbare Beutel oder Ampullen (bottle pack) ausgebildet sein.

45 Das Set gemäß der Erfindung ist in der Zeichnung näher erläutert, wobei Fig. 1 eine teilweise geschnittene Gesamtansicht des Sets darstellt. Aus Fig. 1a ist eine Mischkanüle ersichtlich und aus den Fig. 1b und 1c die Integral, d.h. fix miteinander verbundenen Konusse der paarweise gegenüberliegenden Spritzenkörper. In den Fig. 2a, 2b und 2c ist ein

50 Kupplungsstück zur Verbindung von paarweise gegenüberliegenden Spritzenkörpern im Axialschnitt (Fig. 2a, 2b) sowie im Schnitt senkrecht hierzu (Fig. 2c) dargestellt und die Fig. 3a, 3b, 3c und 3d erläutern Entlüftungsseinrichtungen an Spritzen- körpern, ebenfalls in Schnittdarstellung. Fig. 4 veranschaulicht ein geschnitten dargestelltes Dreiwegventil zur wahlweisen Entlüftung bzw. Vermi- schung der Inhalte gegenüberliegender Spritzenkörper.

per; die Fig. 5, 5a zeigen eine Ausführungsform, bei welcher die Spritzenkörper eines Paares nebeneinander angeordnet sind, und Fig. 6 stellt eine abgewandelte Ausführungsform eines Sets gemäß der Erfindung in zu Fig. 1 analoger Darstellung dar, worin die Spritzenkörper als komprimierbare Beutel ausgebildet sind.

In Fig. 1 sind mit 1 und 1' zwei einander gegenüberliegende Spritzenkörper eines ersten Paares bezeichnet, wobei der Spritzenkörper 1 zur Aufnahme des Lyophilisates eines Gewebekleberproteins und der Spritzenkörper 1' zur Aufnahme einer Löseflüssigkeit bestimmt ist. Mit 2 ist ein Spritzenkörper des zweiten Paares bezeichnet, der zur Aufnahme eines Lyophilisates des proteolytischen Enzyms (Thrombin) bestimmt ist, und der gegenüberliegende Spritzenkörper 2' des zweiten Paares dient zur Aufnahme einer Löseflüssigkeit. Die Spritzenkörper 1, 1', 2, 2' sind als genormte Einwegspritzenkörper aus Kunststoff ausgebildet, sie sind gemeinsam in die Halteinrichtung 3 eingesetzt.

In allen Spritzenkörpern sind mittels Kolbenstangen 4, 4', 5, 5' Kolben geführt. Die Konusse 6, 6' des ersten Paares und 7, 7' des zweiten Paares sind durch ein Kupplungsstück 8 miteinander verbunden, welche Konusse Förderkanäle 9 und 9' aufweisen, durch die die Flüssigkeit aus den Spritzenkörpern 1', 2' in die gegenüberliegenden Spritzenkörper 1, 2 hin- und zurückgefördert werden kann. Die Konusse 6, 6' und 7, 7' der beiden Paares können auch integral über die beiden Förderkanäle 9 und 9' - wie in den Fig. 1b und 1c dargestellt - miteinander verbunden sein. In den Kanälen 9, 9' ist ein temporärer Verschluß vorgesehen, der vorteilhaft als eine unter dem Flüssigkeitsdruck zerreibbare Membran 10 ausgebildet ist. Im Falle einer integralen Verbindung der Konusse 6, 6' und 7, 7' kann der temporäre Verschluß auch durch Quetschung der Förderkanäle mittels der Quetschklemme 10' oder durch Abwinkeln gewährleistet werden.

Durch abwechselnde Betätigung der Kolbenstangen 4, 4' und 5, 5' wird die Membran 10 zerstört und die Löseflüssigkeit über die Förderkanäle 9, 9' hin- und hergefördert, wobei der Inhalt der gegenüberliegenden Spritzenkörper ausgetauscht und in kurzer Zeit eine klare Lösung der Lyophilisate erhalten wird. Nach erfolgter Mischung werden die fertigen Lösungen enthaltenden Spritzenkörper 1', 2' aus dem Kupplungsstück 8 herausgezogen bzw. bei der integralen Verbindung der Konusse 6, 6' und 7, 7' entweder durch Abbrechen an einer mittigen Sollbruchstelle an den Förderkanälen 9, 9' oder - im Falle eines Quetschverschlusses - durch Abschneiden an einer mittigen Stelle der Förderkanäle 9, 9' von den Spritzenkörpern 1 und 2 getrennt und ein Aufsteckkopf 11 mit einer Kanüle 11' - wie in Fig. 1a dargestellt - auf die Konusse 6', 7' aufgesetzt, worauf durch gleichzeitige Betätigung der Kolbenstangen 4', 5' die Applikation des Gewebeklebstofes erfolgen kann.

In den Fig. 2a bis 2c ist eine abgeänderte Ausführungsform eines Kupplungsstückes 8 dargestellt, wobei dieses Kupplungsstück als Drehschieber ausgebildet ist. Durch Verdrehen des Teiles 12

gegenüber dem Teil 13 wird, wie in Fig. 2a dargestellt, der Durchfluß durch die Kanäle 9, 9' freigegeben, während bei einer Drehung um 90° der Durchfluß, wie in Fig. 2b dargestellt, gesperrt ist. Mit 14 ist eine Dichtung zwischen den Teilen 12 und 13 bezeichnet.

In den Fig. 3a bis 3d sind Varianten von Entlüftungsseinrichtungen dargestellt. Der Kolben 15 in Fig. 3a enthält eine Bohrung 16. Diese Bohrung 16 kann durch Verdrehen der Kolbenstange 17 innerhalb des Gewindes 18 in Dichtstellung gebracht werden, wie in Fig. 3a dargestellt. Bei Zurückdrehen des Kolbens 15 in Gegenrichtung wird die Bohrung freigegeben und die Luft kann aus dem Raum 19 oberhalb des Kolbens nach unten entweichen. Dies geschieht dann, wenn die Löseflüssigkeit aus dem (nicht dargestellten) Spritzenkörper 1' durch den Förderkanal 9 eingedrückt wird.

Bei der Ausführungsform nach Fig. 3b ist in der Wand des Spritzenkörpers 1 eine Entlüftungsbohrung 20 vorgesehen, die, wenn der Kolben 15 in Pfeilrichtung zurückgezogen wird, freigegeben wird.

In den Fig. 3c und 3d ist in der Wand des Spritzenkörpers 1 eine Erweiterung 21 vorgesehen, so daß ein Ringraum 22 entsteht, über den beim Zurückziehen des Kolbens 15 ein Bypass für die ausgedrückte Luft freigegeben wird.

In Fig. 4 ist eine Vorrichtung zur wahlweisen Entlüftung bzw. Vermischung der Inhalte von Spritzenkörpern 1, 1' gezeigt, wobei ein Dreieckventil 25 in die Förderkanäle 9, 9' eingeschaltet ist. Das Dreieckventil 25 besteht aus dem in Pfeilrichtung hin- und herbeweglichen Kolben 26, der eine nach außen führende Bohrung 27 aufweist. Am vorderen Ende des Kolbens 26 ist eine konusförmige Gummidichtung 28 vorgesehen, die in den in gleicher Weise konisch ausgebildeten Raum 29 zwischen den Förderkanälen 9, 9' paßt. Vom Förderkanal 9 zweigt eine Bohrung 30 ab, die in die Bohrung 27 mündet.

Wie aus der Zeichnung ersichtlich, kann durch Bewegen des Kolbens 26 in der Doppelpfeilrichtung wahlweise die Verbindung zwischen den Förderkanälen 9, 9' gesperrt werden, in welchem Fall die Leitung 30 freigegeben wird, durch die Luft aus dem Spritzenkörper 1 in die Bohrung 27 und von dort nach außen gedrückt wird, oder es kann durch Zurückziehen des Kolbens 26 und des Dichtungskonus 28 der Durchgang zwischen den Förderkanälen 9 und 9' freigegeben werden, wobei der Dichtungskonus gegen den Anschlag 31 zur Anlage kommt und den Kanal 30 sperrt.

Die Funktion der Vorrichtung ist die, daß nach Fluten des Lyophilisat enthaltenden Spritzenkörpers 1 mit dem Lösungsmittel vor dem eigentlichen Lösungsvorgang die im Spritzenkörper 1 enthaltene Luft durch die Kanäle 30 und 26 entfernt wird. Bei dem darauffolgenden eigentlichen Durchmischungs- und Lösungsvorgang wird jede Schaumbildung vermieden.

In den Fig. 5 und 5a ist eine Ausführungsform gezeigt, bei der die Spritzenkörper 1 und 1' eines Paares nicht gegenüberliegen, sondern nebeneinander liegen. Die Förderkanäle 9, 9' sind durch eine Verbindungsbohrung 32 verbunden, wobei, wie in Fig. 1 dargestellt, eine zerreibbare Membran vorge-

sehen sein kann.

Eine abgeänderte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Sets ist in Fig. 6 dargestellt, wobei die Spritzenkörper 1, 1', 2, 2' als komprimierbare Beutel bzw. Ampullen aus Kunststoffmaterial ausgebildet sind. Diese Ampullen endigen in gleicher Weise, wie in Verbindung mit Fig. 1 beschrieben, in Konussen 6, 6' bzw. 7, 7' und sind durch ein Kupplungsstück 8, welches Förderkanäle 9 aufweist, miteinander zu einer Einheit verbunden. Auch hier kann in den Förderkanälen eine unter Flüssigkeitsdruck zerreibbare Membran oder ein sonstiger temporärer Verschluß vorgesehen sein, wie in Verbindung mit Fig. 2 beschrieben. Im übrigen ist die Funktion die gleiche wie früher beschrieben.

Das erfundungsgemäße Set wird beispielsweise in folgender Weise benutzt:

In Spritzenkörpern gemäß Fig. 1, mit einem Inhalt von 2 ml, werden in einen Spritzenkörper 1 125 bis 200 mg lyophilisiertes Kleberproteinkonzentrat eingebracht, der Spritzenkörper unter CO<sub>2</sub>-Gas gesetzt und in das Kupplungsstück 8 eingesetzt. In den Spritzenkörper 2 werden in gleicher Weise 15 bis 30 mg einer lyophilisierten Thrombin-Präparation, ebenfalls unter CO<sub>2</sub>-Atmosphäre, eingebracht und dieser wird ebenfalls in das Kupplungsstück gesetzt. In den Spritzenkörper 1' wird 1 ml Aprotininlösung (3000 KIE) und in den Spritzenkörper 2' 1 ml einer Calciumchloridlösung (40 mMol/l) gefüllt; dann werden auch diese Spritzenkörper in das Kupplungsstück gesetzt. Nun werden durch Drücken der Kolben der beiden mit Lösung gefüllten Spritzenkörper 1', 2' die Flüssigkeiten in die mit Lyophilisat gefüllten Spritzenkörper 1, 2 übergeführt; durch mehrmalige Wiederholung dieses Vorganges werden die Inhalte der gegenüberliegenden Spritzenkörper 1, 2 bzw. 1', 2' ausgetauscht und vermischt. Nach etwa 120 sec dieses Förder- und Mischvorganges ist das hochkonzentrierte Kleberprotein unter Vermeidung von Schaumbildung zu einer klaren Lösung gelöst: Das CO<sub>2</sub>-Gas wurde von der Proteinlösung bzw. der Thrombinlösung absorbiert.

Wenn ohne CO<sub>2</sub>-Atmosphäre in den Spritzenkörpern 1 und 2 gearbeitet wird, sind Entlüftungseinrichtungen in den Spritzenkörpern 1 vorzusehen, wie in Fig. 3 dargestellt, damit die ursprünglich über den Lyophilisaten in den Spritzenkörpern 1 und 2 vorhandene Luft entfernt wird. Im übrigen ist die Funktionsweise die gleiche.

#### Patentansprüche

1. Set zur Bereitstellung und Applikation eines Gewebeklebstoffes auf Basis von menschlichen oder tierischen Proteinen zum nahtlosen bzw. nahtunterstützenden Verbinden von menschlichen oder tierischen Gewebe- oder Organteilen, zur Wundversiegelung, Blutstillung u.dgl., welcher Gewebeklebstoff durch Zusammenbringen von Lösungen der Proteine und blutgerinnungsfördernder Gerinnungsfaktoren gebildet wird, mit einer Mehrzahl von in

jeweils eine durchgehende Bohrung aufweisenden Konussen (6, 6'; 7, 7') endigenden Spritzenkörpern (1, 1', 2, 2'), vorteilhaft genormten Einwegspritzenkörpern aus Kunststoffmaterial, und gegebenenfalls einer Halteeinrichtung (3) für die Spritzenkörper (1, 1', 2, 2'), dadurch gekennzeichnet,

a) daß jeweils vier Spritzenkörper (1, 1', 2, 2') paarweise zu einer Einheit vereinigt sind, wobei in einem Spritzenkörper (1) des ersten Paars ein Lyophilisat des Proteins und in dem anderen Spritzenkörper (1') des ersten Paars die notwendige Flüssigkeit zum Auflösen des Protein-Lyophilisates eingebracht sind; und in einem Spritzenkörper (2) des zweiten Paars ein Lyophilisat eines proteolytischen Enzyms und in dem anderen Spritzenkörper (2') des zweiten Paars die notwendige Flüssigkeit zum Auflösen des proteolytischen Enzyms eingebracht sind,

b) daß entweder die einen Förderkanal (9, 9') aufweisenden Konusse (6, 6' bzw. 7, 7') jedes Paars (1, 1' bzw. 2, 2') der Spritzenkörper integral miteinander verbunden sind, wobei in den verbundenen Förderkanälen (9, 9') ein temporärer Verschluß, insbesondere eine Membran (10), vorgesehen ist, oder

die einen Förderkanal (9, 9') aufweisenden Konusse (6, 6' bzw. 7, 7') jedes Paars durch ein Kupplungsstück (8) miteinander verbunden sind,

c) die Inhalte jedes Paars der Spritzenkörper (1, 1' bzw. 2, 2') durch Druckanwendung über die Förderkanäle (9, 9') zwecks Auflösung der Lyophilsate austauschbar, förderbar und mischbar sind und

d) daß die Spritzenkörper (1, 1' bzw. 2, 2') jedes Paars vom Kupplungsstück (8) trennbar sind und

e) auf die Konusse (6', 7') der jeweils eine Lösung enthaltenden Spritzenkörper (1', 2') in bekannter Weise eine Applikationsvorrichtung, insbesondere ein Aufsteckkopf (11) mit einer Mischkanüle (11'), aufsetzbar ist.

2. Set nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß im Set die Spritzenkörper (1, 1' bzw. 2, 2') jedes Paars einander gegenüberliegend oder nebeneinander angeordnet sind.

3. Set nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den die Lyophilsate enthaltenden Spritzenkörpern (1, 2) Entlüftungsöffnungen (16; 20; 22) vorgesehen sind.

4. Set nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kupplungsstück (8) eine Entlüftungseinrichtung, die vorzugsweise als Dreilwegventil (25) ausgebildet ist, aufweist.

5. Set nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die die Lyophilsate enthaltenden Spritzenkörper (1, 2) unter Ausschluß von Luft, zweckmäßig unter einer Gasatmosphäre, die von der entstehenden Lösung absorzierbar ist, vorzugsweise CO<sub>2</sub>

7

**0 292 472**

8

stehen.

6. Set nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Spritzenkörper (1, 2, 1', 2') als aus Kunststoff gefertigte komprimierbare Beutel oder Ampullen ausgebildet sind.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

0292472

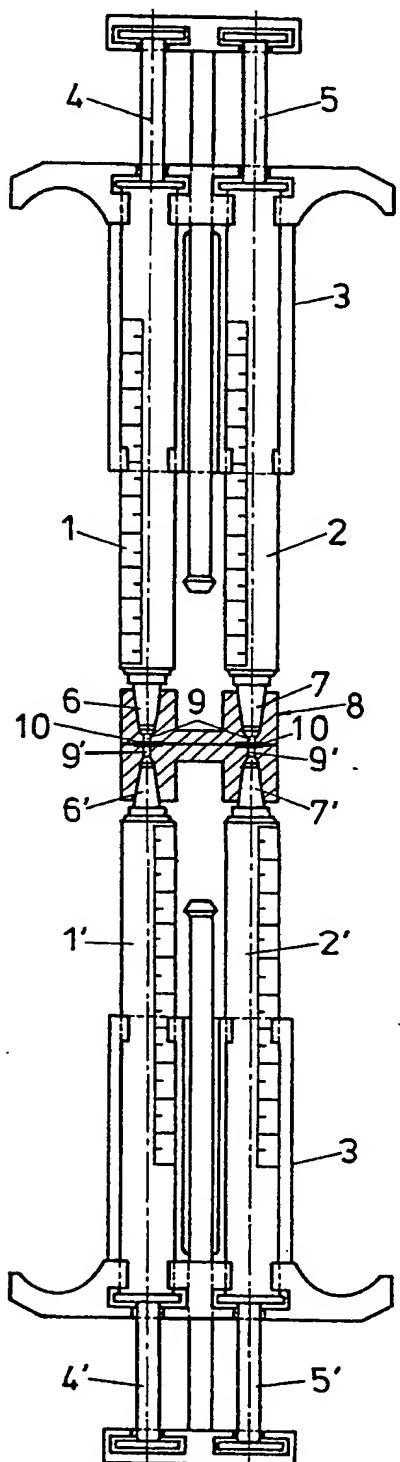


FIG. 1

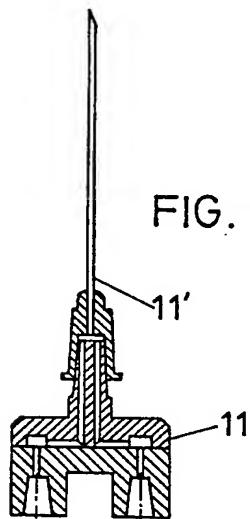


FIG. 1a

FIG. 2a

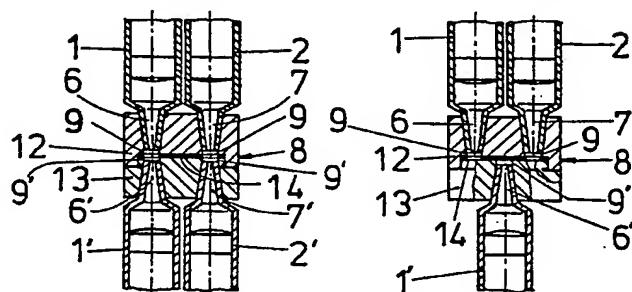


FIG. 2b

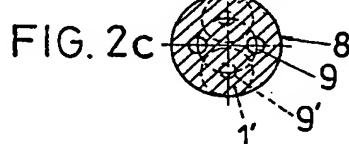


FIG. 2c

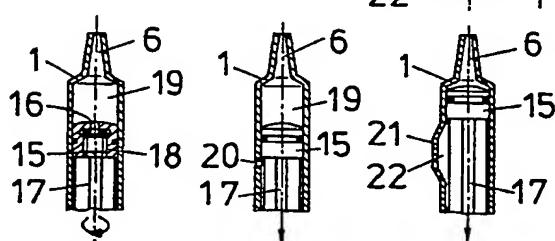


FIG. 3d

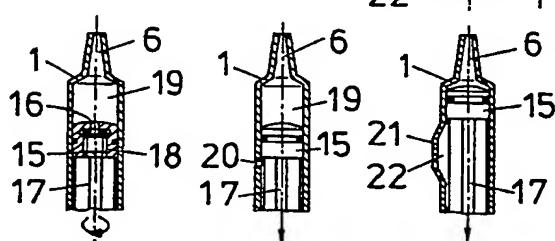


FIG. 3a

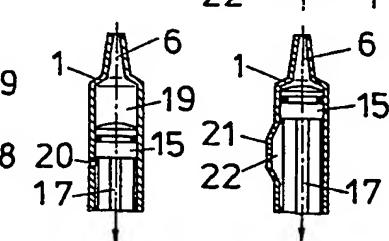


FIG. 3b

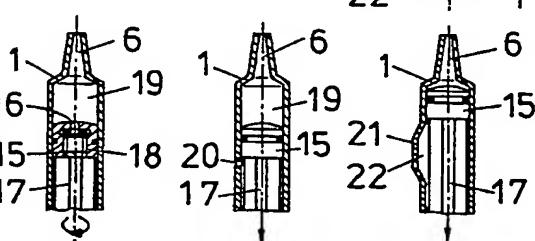


FIG. 3c

0292472

FIG. 1b

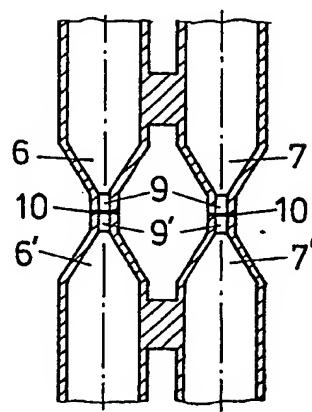
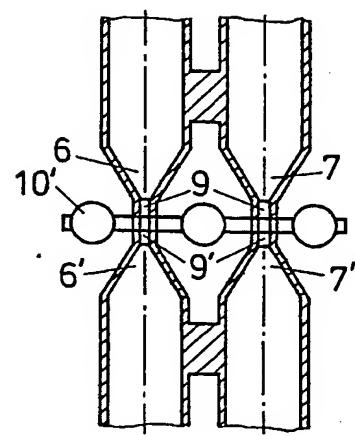


FIG. 1c



0292472

FIG. 4

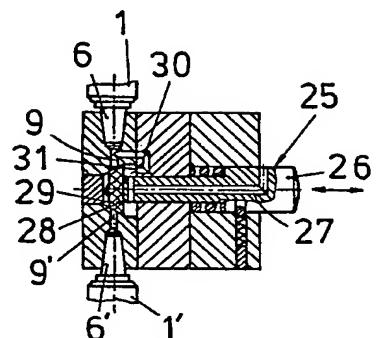


FIG. 5

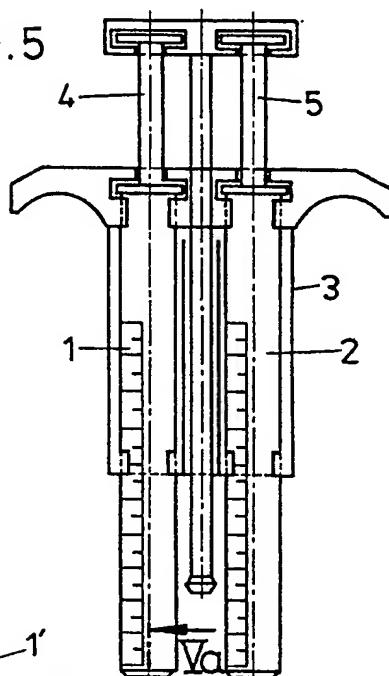


FIG. 5a

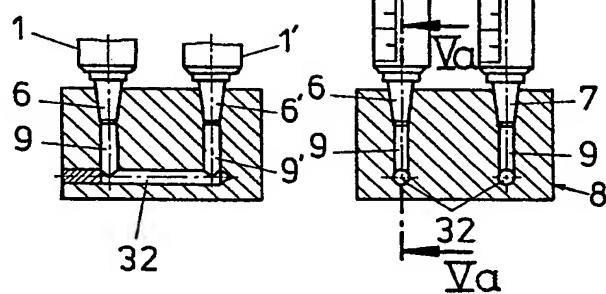
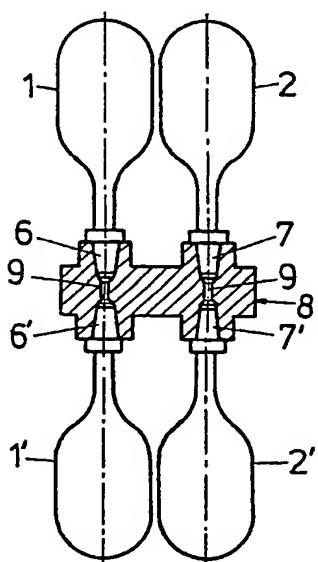


FIG. 6





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 89 0127

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)						
A	EP-A-0 148 116 (DEBIOPHARM S.A.) * Figuren 4,5; Seite 3, Zeilen 13-26; Seite 4, Zeilen 15-25 *	1,2	A 61 J 1/00						
A,D	EP-A-0 037 393 (IMMUNO AG) * Figur 1; Anspruch 1 *	1							
A,D	EP-A-0 156 098 (IMMUNO AG) * Zusammenfassung; Figur 1 *	1							
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)									
A 61 J A 61 M									
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>11-08-1988</td> <td>NEILL M.C.</td> </tr> </table>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	11-08-1988	NEILL M.C.
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	11-08-1988	NEILL M.C.							
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderer Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument							
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur									